

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Tratamento da Tuberculose

Passado, Presente e Futuro

Nataliya Azimka

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Tratamento da Tuberculose

Passado, Presente e Futuro

Nataliya Azimka

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Prof. Luís Filipe Vicente Constantino

2017

Resumo

A tuberculose (TB) é uma doença causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, com repercussões no sistema respiratório, mas passível de infectar outras zonas do organismo. Desde o seu aparecimento, tuberculose, chamada de “peste cinzenta”, foi causadora de grande mortalidade e morbidade no mundo, continuando, ainda, a sê-lo nos países pouco desenvolvidos, ou em desenvolvimento. Tendo diminuído a sua incidência, a TB continua a ser um problema por resolver, com o aparecimento de estirpes multirresistentes e até mesmo totalmente resistentes, tornando o seu tratamento complicado e extenso, causando variadas reacções adversas e não tendo eficácia garantida.

Novas metodologias de diagnóstico e estratégias de tratamento têm aparecido ao longo do tempo, com o avançar de tecnologias moleculares e formulação de novos medicamentos, mais específicos e eficazes. Existe também uma quantidade considerável de medicamentos anti-tuberculose em fase clínica e pré-clínica, em particular, contra as estirpes resistentes. O panorama global tem-se alterado ao longo dos últimos anos, com o aparecimento e a aprovação de medicamentos como bedaquilina e delamanida.

Assim, para entender melhor a evolução do tratamento da tuberculose, elaborou-se uma revisão das estratégias existentes, desde o aparecimento das primeiras opções de tratamento, até aos dias de hoje, estabelecendo possíveis perspectivas para o futuro e a próxima direcção a tomar.

Palavras-chave: tuberculose, tratamento, revisão

Abstract

Tuberculosis (TB) is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, having repercussions on the respiratory system, but also with a possibility of infecting other areas of the human body. Since its emergence, tuberculosis, also called “gray plague”, was the cause of a great mortality and morbidity throughout the world, continuing to be so in the poorly developed, or developing, countries. Having reduced its incidence, TB remains an unresolved problem, with the appearance of the multi-resistant, or even totally resistant strains, making its treatment complicated and extensive, causing several adverse reactions, while not having a guaranteed efficacy.

New diagnostic methodologies have been appearing over time, with advances in molecular technologies and formulation of new, more specific and effective medication. There is also a number of anti-tuberculosis drugs in clinical and pre-clinical stages, particularly, against the resistant strains. The global picture has been changing throughout the last years, with the appearance and the approval of drugs like bedaquilin and delamanid.

Thus, in order to better understand the evolution of tuberculosis treatment, a review of existing strategies, since the appearance of the first treatment options, and up to date, has been developed, establishing possible perspectives for the future and the next direction to be taken.

Keywords: tuberculosis, treatment, review

Índice

1. INTRODUÇÃO	7
1. MÉTODOS	8
2. INCIDÊNCIA	8
2. CONTÁGIO E SINTOMAS	9
3. DIAGNÓSTICO	10
4. PREVENÇÃO	11
5. TRATAMENTO	12
5.1. Era Pré-Estreptomicina	12
Sanatórios	14
Óleo de fígado de bacalhau	15
Fototerapia	15
Vitamina D	16
5.2. Evolução da quimioterapia	17
Estreptomicina	17
Ácido para-aminosalicílico	18
Pirazinamida	18
Isoniazida	19
Etionamida	19
Etambutol	19
Rifampicina	20
Fluoroquinolonas	20
Fármacos Injectáveis	20
5.2.1. Evolução dos esquemas terapêuticos	21
5.2.2. Esquema terapêutico actual	22
5.2.3. Tuberculose multirresistente	24
5.2.4. Regimes intermitentes e DOT	25
5.2.5. Co-infecção com HIV	26
5.3. Compostos Presentemente Estudados	27
5.3.1. Compostos recentemente aprovados pela FDA	27
Delamanida	27
Bedaquilina	27
5.4. Perspectivas Futuras	28
5.4.1. Compostos em ensaios clínicos	29
AINE's	29
Análogos de rifampicina	29
Gatifloxacina e moxifloxacina	30
Linezolida	30
5.4.2. Futuro da prevenção	30
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS	31

Índice de Quadros e Figuras

FIGURA 1 – INCIDÊNCIA GLOBAL ESTIMADA DA TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO MUNDIAL ^{A)}	8
FIGURA 2 – RADIOGRAFIA DE UM PULMÃO SUGESTIVO DE TUBERCULOSE ^{B)}	9
FIGURA 3 – MEDIÇÃO CORRECTA DO RESULTADO DO TESTE DA TUBERCULINA ^{C)}	11
FIGURA 4 – TESTE DE XPERT MTB/RIF ^{D)}	11
FIGURA 5 – ROBERT KOCH INJECTANDO UM DOENTE COM TUBERCULINA ^{E)}	13
FIGURA 6 – SANATÓRIOS DE TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ^{F)}	15
FIGURA 7 – MOLÉCULA DE ESTREPTOMICINA	17
FIGURA 8 – MOLÉCULA DE ÁCIDO PARA-AMINOSALICÍLICO	18
FIGURA 9 – MOLÉCULA DE PIRAZINAMIDA	18
FIGURA 10 – MOLÉCULA DE ISONIAZIDA	19
FIGURA 11 – MOLÉCULA DE ETIONAMIDA	19
FIGURA 12 – MOLÉCULA DE ETAMBUTOL	19
FIGURA 13 – MOLÉCULA DE RIFAMPICINA	20
FIGURA 14 – MOLÉCULAS DE CAPREOMICINA (À ESQUERDA) E VIOMICINA (À DIREITA)	20
FIGURA 15 – MOLÉCULA DE CANAMICINA	21
FIGURA 16 – MOLÉCULA DE AMICACINA	21
FIGURA 17 – FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA RECOMENDADAS PELA OMS ^{G)}	23
FIGURA 18 – FÁRMACOS DE SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO SEGUNDO A OMS ^{G)}	25
FIGURA 19 – MOLÉCULA DE DELAMANIDA	27
FIGURA 20 – MOLÉCULA DE BEDAQUILINA	27
FIGURA 21 – FÁRMACOS ACTUALMENTE EM FASE DE ESTUDO ^{H)}	28

Listagem de Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatórios não-esteróides
BCG – Bacillus Calmette-Guérin
CQT – Centro de quimioterapia da tuberculose
DOT – Directly observed therapy (terapia directamente observada)
DOTS – Directly observed therapy short-course
EMB - Etambutol
HIV – Vírus de imunodeficiência humana
INH – Isoniazida
IU – Unidades internacionais
LPA – Line probe assays
MDR-TB – Tuberculose multirresistente
PAS – Ácido para-aminosalicílico
PPD – Derivado de proteína purificada
PZA – Pirazinamida
RIF – Rifampicina
SM – Streptomicina
TAC – Tomografia axial computadorizada
TB – Tuberculose
XDR-MD – Tuberculose extremamente multirresistente

1. INTRODUÇÃO

Tuberculose é uma doença das vias respiratórias causada pela infecção pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. O bacilo contamina predominantemente a via aérea, apesar de ser possível a manifestação da TB em praticamente qualquer parte do corpo, como, por exemplo, a meningite ou tuberculose miliar. Encontram-se também casos envolvendo doenças ósteo-articulares ou o sistema génito-urinário. [1]

Em 2015, registava-se mais de dez milhões de pessoas afectadas pela doença, dos quais quase dois milhões mortos pela doença. No entanto, o número exacto de pessoas infectadas é difícil de estimar, pois existe uma diferença notável entre o número de casos incidentes e o número de casos efectivamente notificados, devido não apenas a casos não registados, como também os não diagnosticados. [2] A maior parte dos casos de TB está concentrada em países como África, sudeste da Ásia, ou China. [3]

Descoberto pela primeira vez em 1882 por Robert Koch, *M. tuberculosis* começou a aumentar de incidência com o aparecimento das primeiras urbanizações, graças a deficiente higiene e convivência simultânea de um largo número de pessoas, chegando a ser causa de uma epidemia global nos séculos XVIII e XIX, provocando cerca de 1 morte por cada 7 pessoas. [4] Em 1865, foi demonstrado por Jean Antoine Villemin que se trata de uma doença infecciosa. Desde então, desenvolvendo medidas de prevenção de contágio, aliadas ao desenvolvimento de técnicas de pasteurização, houve uma diminuição do risco da sua transmissão, começando então a decrescer em incidência. Acreditava-se que até 2025 a tuberculose estaria erradicada, mas com o aparecimento da epidemia do vírus de imunodeficiência humana (HIV), por volta dos anos 90, a sua incidência voltou a aumentar, voltando a ser considerada uma emergência global a partir de 1993. [1]

Para além do HIV, outros factores de risco que aumentam a possibilidade de infecção, passam pelo o tabagismo, malnutrição, diabetes, ou outras doenças imunossupressoras. A incidência da infecção é também dependente de condições sociais, como qualidade de vida, estado de nutrição, ou higiene.

Após instalação, a TB pode evoluir para dois tipos: tuberculose activa e tuberculose latente, sendo esta última não contagiosa. Estima-se que cerca de um terço da população possa estar contaminado com o bacilo em estado latente. Ultimamente, têm aparecido novas estirpes de bacilos resistentes à terapia actual, causando tuberculose multirresistente (MDR-TB) e causando um grande aumento de custos por paciente gasto durante tratamento. [2]

O tratamento da TB tem passado por diversas fases, evoluindo desde a fototerapia e permanência em sanatórios, até ao uso de antibióticos, sendo o uso destes últimos constantemente revisto à luz do aparecimento da multirresistência. A opção de tratamento depende também do tipo da tuberculose em questão e do seu grau de resistência. É importante usar um regime combinado de drogas para evitar as recidivas e resistências, durando, em média, seis meses, podendo chegar a um ano. [5] Para além de fármacos, tratamentos à base de água corrente fria ou quente – ou hidroterapia – também poderá ser usada como medida terapêutica.

O sucesso do tratamento e a sua evolução passam, sobretudo, pela descrição dos mecanismos de instalação da doença, sintomas e métodos de diagnóstico, para o estabelecimento de um panorama global que permita uma melhor compreensão da doença. Para tal, realiza-se uma revisão global da evolução pela qual o tratamento da tuberculose tem passado.

1. MÉTODOS

Uma pesquisa de literatura foi realizada, utilizando motores de busca como PubMed e Google Scholar, de maneira a encontrar artigos discutindo o tratamento da tuberculose, com particular interesse naquelas realizadas após o ano 2000.

A pesquisa foi realizada de maneira a encontrar artigos em forma de revisões, incluindo uma evolução do tratamento ao longo de vários anos, sendo que a pesquisa incidiu não apenas no tratamento farmacológico, mas também terapias não medicamentosas, de maneira a conseguir uma melhor descrição da evolução da doença.

2. INCIDÊNCIA

Em 2015, existia mundialmente uma estimativa de 10.4 milhões de novos casos incidentes, dos quais 5.9 milhões (56%) adultos do sexo masculino, 3.5 milhões (34%) do sexo feminino e 1 milhão (10%), crianças. Dos novos casos de TB, 11% (1.2 milhões) estavam infectados com HIV. [2]

Sendo uma das 10 causas mais frequentes de morte mundialmente, a tuberculose afecta, principalmente, jovens adultos nos seus anos mais produtivos. [4] A distribuição da doença não é uniforme, sendo que os países que se encontram na lista dos territórios com maior incidência são China, Índia, Indonésia, Nigéria, Paquistão e África do Sul. [6] A percentagem de indivíduos afectados tem-se mantido de ano para ano, mas na prática, graças ao aumento da população e crescimento da taxa de natalidade, o número absoluto continua a crescer. [8]

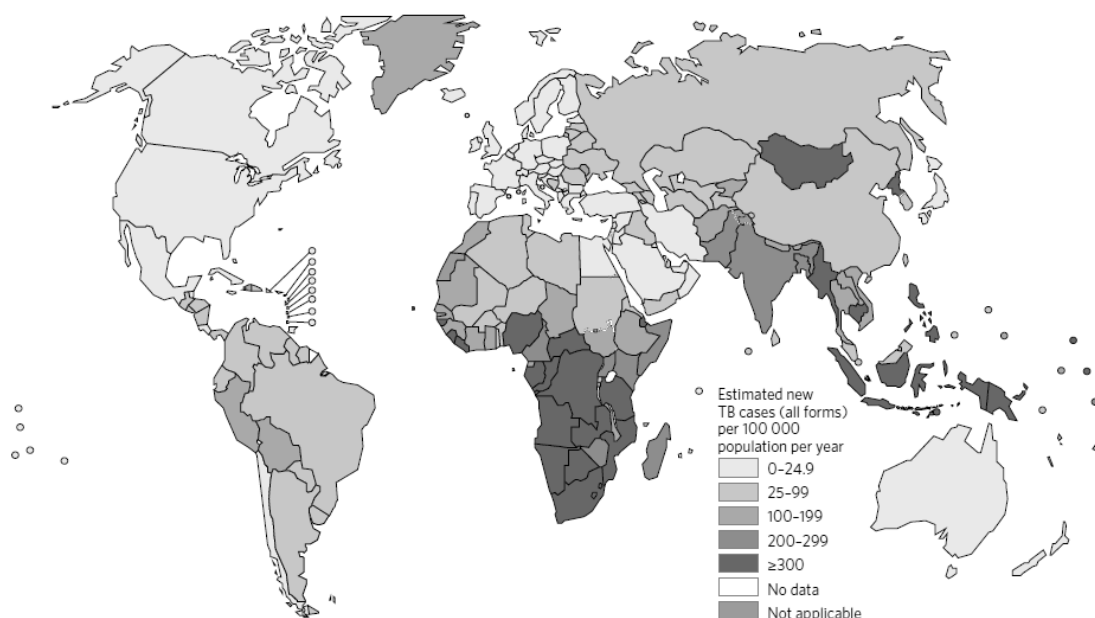


Figura 1 – Incidência global estimada da tuberculose na população mundial^{a)}

As razões mais prevalentes para o incremento global da incidência da tuberculose passam por: [1;9]

- Pobreza e desigualdade social, sobretudo, em países em desenvolvimento
- Negligência do perigo imposto pela doença (diagnóstico, cuidado e tratamento inadequados)
- Colapso da infra-estrutura de saúde em países sob severa crise económica
- Aumento do número de espaços de convívio público
- Aumento do uso de medicamentos imunossupressores
- Impacto da pandemia do HIV, com a consequente imunossupressão

A incidência da doença caiu em 47% entre os anos de 1990 e 2015 [2], sendo que a maior parte desta melhoria se deve ao período após o ano 2000. Há que, ainda assim, considerar a população passível de contágio. Os indivíduos em maior risco pertencem, sobretudo, à população imunossuprimida, sem-abrigo, indivíduos em prisões, hospitais, lares ou abrigos, profissionais de saúde e imigrantes de países com alta incidência.

Os doentes infectados simultaneamente com *M. tuberculosis* e HIV são alvos de uma maior taxa de mortalidade. Globalmente, 55% dos casos de TB notificados são cumulativamente HIV-positivos [2], 15% de doentes com HIV morrem tendo TB como causa e estima-se que aproximadamente 12 milhões de indivíduos estejam co-infectados simultaneamente. [4] O panorama torna-se ainda mais complexo graças ao aparecimento de bacilos multirresistentes e extremamente resistentes ao tratamento.

2. CONTÁGIO E SINTOMAS

A transmissão do bacilo da tuberculose de uma pessoa para a outra dá-se, normalmente, por via aérea, quando gotículas infectadas expelidas por uma afectada por doença pulmonar são inaladas por alguém em próximo contacto. Um contacto apenas casual é considerado insuficiente para apresentar um grande risco de contágio, e no caso de crianças com menos de 12 anos, elas não são consideradas contagiosas, pois não produzem muco e têm um número muito reduzido de bactérias presentes no organismo. [1]

Aquando da entrada no organismo por via pulmonar, os bacilos infectam os macrófagos, podendo então passar à fase latente, multiplicando-se nos fagossomas dos próprios macrófagos e persistindo no organismo por muitos anos. Durante a latência, o doente não tem qualquer tipo de sintomas e a bactéria não se dissemina pelo organismo. Caso o sistema imunitário fique comprometido, o bacilo torna-se activo e a TB latente poderá evoluir para TB activa. Tal, no entanto, pode demorar vários anos a ocorrer. Os bacilos que conseguem superar as defesas do sistema imunológico e entrar na corrente sanguínea, poderão disseminar-se e infectar outras zonas do organismo, causando outros tipos de tuberculose. [4]

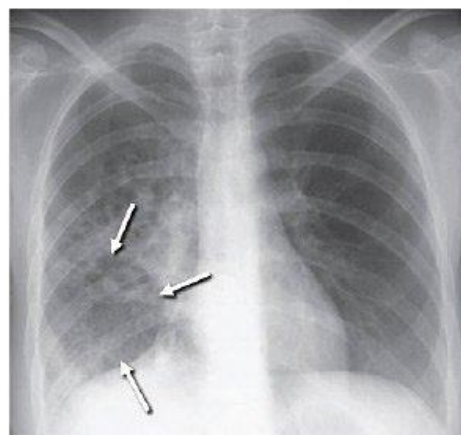


Figura 2 – Radiografia de um pulmão sugestivo de tuberculose ^{b)}

Os sintomas da tuberculose mais comuns consistem em tosse, arrepios, fadiga, febre, perda de peso e apetite e suores nocturnos. Observa-se um detrimento geral do organismo, acompanhado de tosse persistente com crepitações durante a auscultação e produção de expectoração branca e espessa, por vezes ainda contendo sangue. Em certos estados, é possível obter resultados anormais ou incomuns numa radiografia de peito.

É, no entanto, possível, que doentes imunossuprimidos e crianças não apresentem nenhum sintoma, sendo apenas detectados aquando da investigação de contactos próximos dos adultos com doença instalada. Assim, nos países em desenvolvimento, onde radiografias e estudo de culturas não são viáveis, em crianças infectadas e adultos sem culturas detectáveis no esfregaço, a doença poderá passar despercebida. [1]

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da tuberculose tem evoluído desde o uso de fluoroscopia, com a aplicação directa de raios-X ao peito dos doentes e observação do ecrã fluorescente, até ao uso de tomografia axial computadorizada (TAC) e tomografia de ressonância nuclear magnética, com particular valor na distinção entre TB e lesões cancerígenas malignas. [10]

Os testes-padrão para diagnóstico incluem a análise da história clínica em conjunto com os achados clínicos, associados à microscopia directa de expectoração e cultura de estirpes em meio laboratorial. O diagnóstico é apoiado pela auscultação directa, examinação dos nódulos linfáticos, análises sanguíneas e execução de análise radiológica aos pulmões. É importante realizar a avaliação do risco de exposição, considerando os factores de risco associados, de maneira a extrapolar a probabilidade de contágio, avaliando o ambiente social e condições de higiene do agregado familiar a ser estudado.

Até aos anos 50 do ano passado, o método de análise da expectoração mais comumente utilizado foi a microscopia directa da amostra corada pelo método de Ziehl-Neelsen, sendo um método rápido e bastante sensível. [10] Desde lá, tem sido progressivamente substituído pela microscopia de fluorescência, por ser cinco vezes mais rápida e específica.

O estudo de culturas é um método mais lento, mas muito mais sensível e, sobretudo, importante para a caracterização de resistências. O uso de meios selectivos aumenta a especificidade e a rapidez do estabelecimento do diagnóstico.

Métodos moleculares estão actualmente em estudo, mas têm demasiados custos associados para ser usados em larga escala, especialmente nos países em desenvolvimento ou com uma incidência muito grande da doença. Mesmo assim, o uso de diagnóstico molecular tem ganhado cada vez mais importância, começando, inclusive, a ultrapassar o peso da análise de esfregaços (apesar de esta continuar a ser uma ferramenta fundamental para monitorização). Os métodos de amplificação de ácidos nucleicos, como, por exemplo, PCR, permitem obter uma identificação fiável de *M. tuberculosis* em menos de duas horas. [1]

Encontra-se, actualmente, em estudo, o uso de métodos imunológicos de diagnóstico. O maior problema destes testes tem sido a sua falta de sensibilidade em crianças e doentes portadores de HIV, que são os dois grupos mais complicados de serem diagnosticados correctamente e em tempo útil.



Figura 3 – Medição correcta do resultado do teste da tuberculina ^{c)}

Um dos métodos de diagnóstico baseados na reacção imunológica do organismo consiste no assim chamado teste da tuberculina. O teste consiste na provocação de uma reacção de hipersensibilidade ao derivado de proteína purificada (PPD) – precipitado obtido de culturas filtradas e esterilizadas. Proceda-se à injeção intradérmica do PPD, obtendo uma leitura entre 48 e 96 horas (idealmente, 72). Caso haja uma resposta imunológica na pele, com o aparecimento de vermelhidão ou edema, a reacção é considerada positiva. Após a instalação da doença, são necessários cerca de um a três meses para o organismo se tornar sensível à tuberculina. [1]

No entanto, o teste da tuberculina apresenta alguns inconvenientes. De entre os problemas mais comuns estão a necessidade de monitorização nas 48 a 72 horas posteriores à injeção, reacções cruzadas com outras bactérias (e como resultado, falsos positivos), ou erros devido à subjectividade na averiguação da extensão do edema. Para além das complicações acima mencionadas, uma vez que o organismo se torna reactivo à tuberculina, a sensibilização é vitalícia. Assim, o seu valor diagnóstico perde-se caso haja reinfecção.

Existem também testes para tuberculose resistente à primeira e segunda linha de tratamento. Estes incluem Xpert MTB/RIF – testa a presença do DNA de *M. tuberculosis* e simultaneamente a sua resistência à rifampicina (RIF) –, os chamados “line probe assays” (LPA) para a resistência a fluoroquinolonas e fármacos injectáveis para o tratamento da TB (referidos como segunda linha de tratamento) e também tecnologias de sequenciação. [2]



Figura 4 – Teste de Xpert MTB/RIF ^{d)}

Marcadores bioquímicos também poderão ter uso no diagnóstico da patologia. A adenosina deaminase, produzida por macrófagos activados, tem sido usada para diagnóstico de vários tipos de tuberculose, sendo a sua sensibilidade comparada a uma reacção de PCR. [1]

Alguns laboratórios de referência poderão também usar HPLC para identificação das estirpes presentes através da análise da composição fosfolipídica da sua parede bacteriana.[1]

4. PREVENÇÃO

Globalmente, a vacina mais usada para prevenção da TB é a vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Infelizmente, o seu sucesso é limitado na prevenção da infecção por *M. tuberculosis* e a eficácia da prevenção da doença ronda apenas 50% nos adultos, sendo um pouco mais eficaz quando administrada a crianças. [1] No entanto, a vacina de BCG surge como ferramenta de prevenção também para a lepra, sendo, no total, uma estratégia de baixo custo, mesmo que imperfeita, e especialmente

c) Adaptado de: <https://wildirismedicaleducation.com/courses/tuberculosis-ceu-training>

d) Adaptado de <http://www.dpcleb.com/product/view/176>

importante em países onde os recursos, tanto económicos como os de saúde, são limitados.

As restantes estratégias de prevenção passam por medidas gerais, como uma boa higiene, ventilação de espaços fechados e um cuidado especial ao lidar com indivíduos infectados. Nestes, o uso de máscara torna-se imperativo para diminuição de bacilos expelidos por via aérea.

5. TRATAMENTO

Os esforços para tratar a peste cinzenta têm-se dado ao longo de muitas décadas, recorrendo a misturas de ervas, alterações dietéticas e ambientais, e até mesmo sangrias e purgas, que contribuíam para aumentar a mortalidade. A evolução de quimioterapia para tratamento da TB foi notória, visando, com o passar dos anos, a terapias cada vez menos invasivas e provocando um menor número de efeitos secundários, tudo enquanto se tenta tratar a doença sem o consequente desenvolvimento de estirpes resistentes.

Actualmente, a estratégia a aplicar é, maioritariamente, baseada na situação actual da zona geográfica em que é empregue. No caso das zonas com alta incidência e mortalidade pela doença, os esforços são direccionados para evitar a propagação da doença e tratar os indivíduos afectados. No caso de incidência baixa, a estratégia principal passa por prevenção e tratamento dos casos de infecção latente já existente.

5.1. Era Pré-Estreptomicina

Estudos concluíram que o antecessor do bacilo da tuberculose tenha aparecido na África do Leste há cerca de 3 milhões de anos atrás, tendo infectado os primeiros humanos por volta dessa altura. Estima-se que as estirpes actuais de *M. tuberculosis* tenham emergido cerca de 20 mil anos atrás. [11]

As primeiras menções da tuberculose encontram-se nos textos babilónicos, que descreviam o direito do marido se divorciar da mulher caso esta contraísse a doença. Na Índia antiga era igualmente conhecido que a TB é passada entre os membros de uma mesma família, sendo o casamento com uma mulher de uma família afectada pela TB proibido pelo Código de Manu. [3, 12] Para além disto, tuberculose vem descrita em textos da antiga China, Grécia e Egipto, sendo que em algumas múmias estudadas na actualidade, foi isolado e amplificado DNA pertencente a *M. tuberculosis*, indicando presença de infecção óssea.[11]

Os primórdios de tentativas de tratamento passavam, por vezes, por técnicas como comer um fígado de lobo fervido em vinho, inspirar o vapor de excrementos de vaca levados à fervura ou ingerir poções que continham uma mistura de extractos de várias plantas e animais. [11]

Na Europa da Idade Média, a TB predominava em forma de escrófula, ou linfadenite cervical micobacteriana. [13] Era amplamente aceite que o toque real pudesse curar essa expressão de doença e assim, durante vários anos, monarcas de Inglaterra e França recebiam e tocavam pessoas com escrófula, na esperança de as curar. Apenas em 1363, Guy de Chauliac, um cirurgião francês, avançou com a proposta de tentar encontrar uma cura cirúrgica para o, então chamado, “Mal dos Reis”. A descrição mais clara da doença e seus sintomas foi apenas descrito apenas no século XVI.

Durante a revolução industrial, as condições sociais problemáticas, como saneamento primitivo, malnutrição, falta de condições de trabalho, acomodações mal ventiladas e sobrepovoadas e outros factores de risco, contribuíram para uma instalação e disseminação da doença no século XIX, afectando cerca de um terço da população trabalhadora. [14] Nos inícios do século, a tuberculose era uma doença tão comum, que começou a ser romantizada. Feições pálidas eram consideradas atraentes e os indivíduos afectados eram descritos como “anjos melancólicos”. [11]

O período entre os anos 1850 e 1880 destacou-se por um aumento progressivo da química orgânica e de síntese, acompanhada por um rápido progresso industrial. Davam-se os primeiros passos em microbiologia, com propostas da capacidade infecciosa dos microorganismos.

A junção entre a expansão da química de síntese e a fisiologia criou a patologia experimental, com o efeito dos medicamentos avaliado *in vivo*. Foi por essa altura que apareceram os primeiros anti-sépticos locais.

Os agentes mais populares passavam por compostos inorgânicos de arsénio (usados desde a antiguidade para tratar a TB), tanino, óleo de fígado de bacalhau em grandes doses, compostos iodados (contidas em algas e recomendadas pela escola de Salerno), compostos contendo mercúrio e ouro e creosoto. [12]

A medicação usada para tratar a tuberculose na altura provinha mais da tradição que propriamente resultados. Com efeito – e exceptuando o óleo de fígado de bacalhau – testes laboratoriais subsequentes não conseguiram dar resultados conclusivos acerca da actividade anti-TB dos compostos acima mencionados. [12]

Com a descoberta de *M. tuberculosis* por Robert Koch, aliada ao progresso científico e descoberta de cada vez mais agentes anti-sépticos e alguns corantes com efeito bactericida, os avanços da patologia experimental e conhecimentos acumulados em imunologia, o tratamento virou do simples tratamento dos sintomas para a erradicação da própria causa da doença.

Os estudos de Koch, aliados a resultados de autópsias e desenvolvimento do teste da tuberculina, desenvolveram também movimentos em direcção ao tratamento imunológico da doença. O interesse na imunoterapia e na tuberculina como cura para a tuberculose podem até ser causas de atraso de desenvolvimento quimioterapêutico, mas a falta de resultados práticos em luz das esperanças não correspondidas dos doentes e profissionais de saúde atenuou o foco nessa área, começando a dar mais ênfase às medidas mais gerais, como descanso, luz solar e medicação anti-TB tradicionalmente usada em meados do século XIX. [11]

Na entrada do século XX, o número de agentes com acção directa na causa das mais variadas doenças aumentou significativamente. Assim, em 1904, Erlich e Shiga obtiveram o primeiro sucesso no tratamento de infecções por tripanossoma,



Figura 5 – Robert Koch injectando um doente com tuberculina ^{e)}

seguido pelo próximo passo de tratamento medicamentoso de infecções causadas por espiroquetas e sua consequente aplicação em humanos no tratamento da sífilis.[12]

Contudo, o tratamento interno da tuberculose continuava por dar resultados, sendo o uso de antibióticos ainda muito restrito e pouco conhecido. Começavam a aparecer alguns relatos de microorganismos aparentemente activos contra outros organismos patogénicos quando injectados no organismo humano, com resultados, ainda, inconclusivos.

A década entre 1925 e 1935 pode ser considerada como a “Década Dourada”, ou a década da sanocrisina (composto de ouro), graças ao estudo dos sais deste elemento. [12] Durante esta altura foram realizados testes acerca da actividade destes compostos *in vitro* e *in vivo*, sem, no entanto, chegar a resultados muito promissores. Os compostos continuavam a ser usados com alguma frequência, mas a sua eficácia aparentava ser devida apenas ao efeito placebo. Mais tarde, o uso do ouro entrou em declínio por falta de evidência científica de eficácia real, aliada a efeitos secundários desenvolvidos.

Enquanto se dava a evolução e tentativas de um tratamento farmacológico de sucesso, o tratamento-base continuava a consistir em repouso, aliando à terapia cirúrgica – toracoplastia – e injeção de ar na cavidade pleural – pneumotórax artificial. [15] Nos inícios do século XIX, foram publicados estudos sobre a forma como um pneumotórax artificial poderia contribuir para a entrada de ar do exterior para a cavidade pleural, resultando na melhoria do estado do doente, permitindo a recuperação da porção pulmonar afectada. [10, 16] O uso de pneumotórax artificial ganhou peso aquando da publicação e resultados que demonstravam o seu uso para efectivamente curar doentes. Um estudo conduzido entre 1930 e 1939 contemplou 557 pacientes, dos quais 326 tiveram alta após o exercício de pneumotórax, 60 desenvolveram doença crónica e 119 faleceram. [11]

O descanso e restante recuperação dos doentes era então levada a cabo graças à existência de sanatórios, que asseguravam um número de medidas dietéticas e ambientais destinados à melhoria do estado de saúde dos doentes.

Sanatórios

Os doentes eram colocados em locais cujas condições climáticas se consideravam ideais, visto que esse era o único princípio conhecido na altura – o tratamento da TB é directamente dependente das condições climáticas. [17] Mais tarde, muitas das ideias presentes nessa lógica de pensamento seriam analisadas, de maneira a estabelecer o porquê do benefício no tratamento em sanatórios.

Os doentes alojados num sanatório de montanha passavam por um regime diário que tinham que seguir. Para além de passeios matinais e exercício físico, as pessoas tomavam banhos de sol diários e prolongados. [11] Tal considerava-se contribuir para o seu bem-estar não apenas mental, com o aumento do humor e bem-estar geral, mas também graças aos efeitos benéficos da luz solar que se encontravam sob estudo na altura.[13]



Figura 6 – Sanatórios de tratamento da tuberculose ^{f)}

humidade do ar, ajudavam na lubrificação da mucosa pulmonar, facilitando a expectoração. [17] Os doentes apresentavam-se mais vivos, cheios de energia e com um tônus muscular mais elevado.

Foram publicados estudos comparativos entre as taxas de sucesso de cura dos doentes tratados em sanatório e aqueles que permaneciam em casa. Os resultados diferiam em cerca de 20%, o que demonstrava uma eficácia relevante. [11]

Óleo de fígado de bacalhau

O uso de óleo de fígado de bacalhau com o fim de tratar de tuberculose começou a ser descrito por volta do ano de 1800. Em 1849, Dr. Williams, um médico de Londres, descreveu uma experiência realizada em mais de 400 pessoas, 234 das quais foram alvo de anotações detalhadas, servindo para estabelecer um relatório. [18]

No seu relatório, Dr. Williams descrevia que a maioria dos doentes foi alvo de uma franca melhoria a nível dos sintomas, provocando um retardamento do progresso da doença e mitigando o stress causado pela TB, chegando ao ponto de um estado aparentemente saudável. O processo experimental, quantidade e frequência das dosagens de óleo foram detalhadamente descritas, bem como as melhorias no sistema respiratório e produção de muco mais claro e menos turvo.

O benefício da toma de óleo de fígado de bacalhau poderá residir na sua composição, visto ser dele que se extrai a Vitamina A – benéfica graças às suas propriedades de reforço da resposta celular imune [19] – e a vitamina D, ou calciferol.

Fototerapia

Antigamente, durante vários anos cientistas reportaram a luz solar como a única cura viável para a TB. A luz solar era descrita como uma cura para muitas condições, aparentando ter efeitos positivos na saúde psicológica, reforçando a pele, ajudando a digestão, aumentando o teor de hemoglobina no sangue e reforçando o sistema muscular.

Uma boa exposição à luz solar, melhorando com o aumento de altitude, diminuía a intensidade da doença e melhorava os sintomas, globalmente. [11] Essa premissa contribuiu para a introdução de uma exposição regular ao sol durante a terapia anti-TB.

O valor da residência em sanatórios consistia também na pureza do ar inalado e sua concentração em agentes oxidantes. Considerava-se que o ar fresco ajudava a contrair os capilares, diminuir a transpiração e aumentar a diurese e o consumo de oxigénio, ao passo que o vapor de água presente, ou a

Foi, inclusive, elaborada uma técnica consistente na refacção de raios luminosos de uma lâmpada, para aplicação regular em lesões de tuberculose tópica, ou lúpus. Entre 1895 e 1901, essa técnica foi usada pelo Dr. Neils Finsen para tratar mais de 800 casos de lúpus, pelo que recebeu, em 1903, o Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina. Segundo Dr. Finsen, cerca de metade dos doentes conseguiu atingir o estado de cura completa, sendo o tratamento ineficaz em apenas 5% dos casos. [18]

Considerando o conhecimento actual em como a luz solar contribui para uma produção mais eficiente de calciferol, uma hormona esteróide que regula a transcrição genética, foi recomendado pela academia Nacional de Medicina dos Estados Unidos que a exposição solar deveria ser diminuída, devido ao risco de desenvolvimento de cancro, sendo a necessidade de vitamina D no organismo suprida através de tomas orais. No entanto, tendo em conta a participação da luz solar e raios UV na estimulação da produção de melanina, óxido nítrico e endorfinas, bem como no controlo do ritmo circadiano, esta recomendação necessitaria de mais estudos.

Vitamina D

Com ou sem a exposição à luz solar, a própria vitamina D é indispensável ao organismo humano, sendo cada vez mais frequentemente implementada em suplementação alimentar. Ao longo da história, está documentado o seu uso para as mais diversas doenças, como asma, artrite reumatóide ou psoríase, sendo o agente com melhor relação custo/benefício na altura.

A partir de 1922, ano de isolamento de calciferol a partir de óleo de fígado de peixe e da pele de animais, foram realizados estudos que comprovaram que os benefícios da terapia com óleo de fígado de bacalhau, fototerapia, ou luz solar, se devem maioritariamente à acção da vitamina D.

Estimava-se que a quantidade de calciferol necessária para obter efeitos tóxicos ultrapassa as 20 000 IU/kg de peso corporal diárias, em administração oral. Assim, a sua administração em dose recomendada durante 3 a 6 meses não demonstrou qualquer risco para a saúde. Em caso de indivíduos intolerantes à dose recomendada, esta poderá ser diminuída até ao nível que não causa desconforto associado.

Em 1946 foi publicado um estudo que avaliava o uso de injeções semanais intrapleurais de vitamina D em doentes com situações extremas de tuberculose. O estudo contemplava seis doentes, num prazo de 8 a 9 meses, cinco dos quais tiveram francas melhorias na sua condição. O último doente, apesar de demonstrar um resultado negativo na cultura de pus, apresentava um estado de saúde muito debilitada, pelo que o tratamento foi considerado um fracasso. O autor concluiu que a vitamina D tem uma actividade bactericida para várias estirpes, entre as quais, *M. tuberculosis*.

Apesar de ser utilizada desde há muito tempo, o mecanismo de acção da vitamina D foi esclarecido apenas nos princípios do século XXI. Foi reportado que a forma activa da vitamina D – calcitriol – regula directamente a resposta imunitária inata. A molécula induz a expressão genética em diversas linhagens celulares, resultando em formação de catelicidina – um péptido antimicrobiano, com o consequente reforço do sistema imunitário e capacidade do organismo em eliminar bactérias prejudiciais.

O uso de suplementação de vitamina D caiu em desuso por volta dos anos 40 do século XX. Nessa altura, as dosagens utilizadas em doentes com TB, asma ou artrite,

rondava os 60 000 a 300 000 IU diárias, causas de hipercalcémia e, por vezes, morte dos doentes. Após essa altura, o tratamento com calciferol foi suprimido, passando a rondar os 466 a 600 IU diários, insuficientes para produzir um efeito visível em tempo útil.

5.2. Evolução da quimioterapia

Com a descoberta dos agentes antibacterianos, começando pelo desenvolvimento de Salvarsan [15] (arsfenamina – desenvolvida no fim da primeira década do século XX), aliado à descoberta da penicilina nos anos 30 do século passado, a terapia antimicrobiana tornou-se uma realidade. Desde essa altura, tem-se desenvolvido e aperfeiçoado várias técnicas e estratégias de tratamento. Em 1935, Gerhard Domagk, um cientista alemão, relatou o uso de *Prontosil*, um composto orgânico contendo uma sulfonamida, que aparentava ter actividade antibacteriana. [13] No entanto, o verdadeiro salto no tratamento da tuberculose deu-se em 1943, ano da descoberta do primeiro antibiótico usado eficazmente contra *M. tuberculosis* – estreptomicina – servindo de arranque para o estudo das substâncias antibacterianas.

Estreptomicina

Uma grande parte do espectro de antibióticos anti-TB pertence aos aminoglicosídeos – moléculas catiónicas, solúveis em água. A sua biodisponibilidade oral é baixa, pelo que em caso de infecções por bactérias, tanto gram-positivas como negativas, a administração realiza-se preferencialmente por via intravenosa. No geral, os aminoglicosídeos são eficazes contra os organismos aeróbios, Gram-negativos, podendo também ser usados contra os Gram-positivos, mas apresentando menor eficácia que outros tipos de antibióticos mais potentes. A sua eficácia contra os microorganismos anaeróbios, vírus e fungos, é extremamente reduzida.

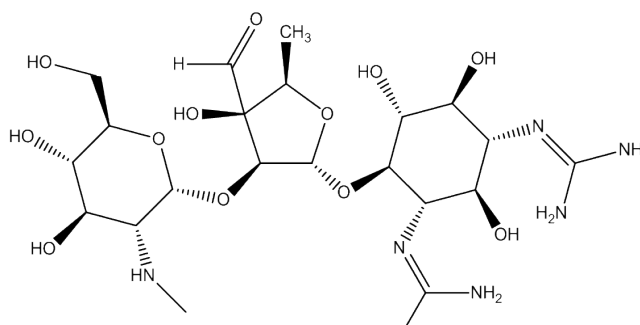


Figura 7 - Molécula de estreptomicina

Os dois alvos maioritários dos aminoglicosídeos são as subunidades ribossomais 15S e 30S, permitindo um início normal da produção proteica bacteriana, mas causando a falha na elongação, com a subsequente produção de proteínas anormais não funcionais ou tóxicas.

A estreptomicina (SM) é um dos primeiros aminoglicosídeos isolados, com actividade bactericida em *M. tuberculosis*. Caracterizada em 1944 [15], começou a ser utilizada para o tratamento da tuberculose cerca de um ano mais tarde, com o uso de regime de descanso completado com 2g diárias de estreptomicina. [10]

A subunidade S16 do RNA ribossomal constitui o principal alvo do antibiótico, mostrando também alguma afinidade para as unidades S30 e, em menor escala, S4, S5 e S12. O mecanismo exacto ainda não é conhecido, mas poderá relacionar-se com o impedimento da ligação, ou ligação instável entre o RNA ribossomal com mRNA bacteriano, resultando numa síntese proteica deficiente, conduzindo à morte celular. [14]

Em combinação com o ácido para-aminosalicílico, a SM mantém-se um componente-chave da segunda linha de tratamento até mesmo nos dias de hoje. No

entanto, com o seu uso muito disseminado, foi responsável pelo aparecimento de uma grande quantidade de estirpes resistentes, passando então, para uma opção de tratamento de MDR-TB.

Ácido para-aminosalicílico

Em combinação com isoniazida e estreptomicina, o ácido para-aminosalicílico – ou PAS – era inicialmente utilizado como um medicamento da primeira linha de tratamento da tuberculose. [5] Apesar de ser descoberto dois anos antes da estreptomicina, o composto demorou mais tempo a entrar em fase de experimentação. [15] A sua acção é bacteriostática, sendo, enquanto usado separadamente, um antibiótico relativamente fraco.

Já em combinação com SM, o agente passa a ter um papel muito mais relevante, visto que diminui notavelmente o aparecimento de resistência à mesma.[14] Assim, desde o aparecimento de primeiros regimes de quimioterapia, o uso de PAS em conjunto com a estreptomicina constituiu a primeira terapêutica combinada na luta contra a tuberculose, consistindo os próximos regimes em mudanças ou introduções a este regime.

Até à data, o mecanismo de acção do PAS ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se que a sua acção resulta da competição com o ácido para-amino-benzóico[4], interferindo na biossíntese bacteriana do ácido fólico e, consequentemente, comprometendo os processos transcricionais do bacilo.

De momento, PAS é utilizado como medicamento de segunda linha, nos países onde o factor económico não é predominante. Não apresenta resistência cruzada e é relativamente bem tolerado [5], sendo, no entanto, substituído por etambutol (EMB) na terapêutica actual, pois este apresenta um valor de tolerância mais elevado. [15]

Pirazinamida

Pirazinamida (PZA) é um análogo quimicamente sintetizado de nicotinamida. Sintetizada pela primeira vez em 1936, demorou alguns anos a ser aprovada. [4] A PZA é essencial ao tratamento da tuberculose, visto ter reduzido o tratamento de 9-12 meses para 6, conseguindo, através da sua forte actividade esterilizante, matar as populações de *M. tuberculosis* que não foram eliminadas por outras drogas.

O mecanismo de acção da PZA é totalmente diferente dos outros antibióticos. O metabolito activo da pirazinamida, ácido pirazinóico, baixa o pH em seu redor a um nível que impede a actividade e multiplicação bacteriana. [10] O antibiótico apresenta pouca acção nos tubérculos em crescimento ou granulócitos formados, mas é eficaz contra *M. tuberculosis* nos primeiros estágios da doença.

A PZA é convertida a ácido pirazinóico pela enzima nicotinamidase, codificada pelo gene *pncA* de *M. tuberculosis*. [14] Como tal, mutações neste gene frequentemente levam ao aparecimento de resistência.

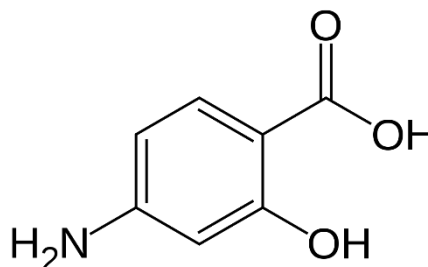


Figura 8 – Molécula de ácido para-aminosalicílico

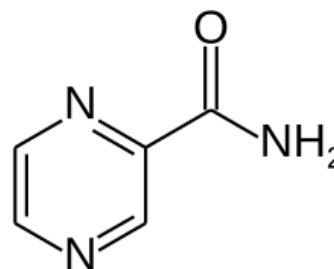


Figura 9 – Molécula de Pirazinamida

Isoniazida

Descoberta em 1952, a isoniazida (INH) tem sido mais um dos pilares de tratamento da tuberculose e uma das substâncias mais eficazes na erradicação de *M. tuberculosis* presentes no organismo. É um agente mais potente que SM ou PAS – utilizadas até lá como principais agentes anti-TB, sendo bem tolerada, segura e não envolvendo demasiados gastos. [15] No entanto, usada em monoterapia foi responsável pelo desenvolvimento de resistência com mau prognóstico associado. [10]

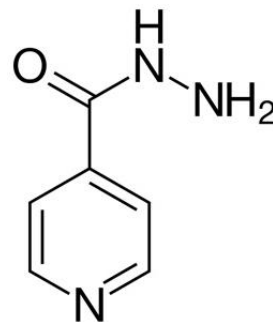


Figura 10 – Molécula de isoniazida

Um estudo realizado em 1955 revelou estirpes resistentes à estreptomicina, bem como isoniazida e PAS, pelo que passou a ser utilizada uma terapia tripla para o tratamento da infecção. [9]

INH é um pró-fármaco ativado pela katG, uma enzima com actividades de catalase e peroxidase, sendo o seu mecanismo de acção ainda pouco conhecido. [14]

A parede bacteriana, que tem sido alvo de muitos fármacos – e não apenas contra *M. tuberculosis* – é, igualmente, alvo do antibiótico. A substância actua tanto contra *M. tuberculosis* como contra *M. bovis* em concentrações tão baixas quanto 0,02—0,2mg/ml. [14]

Etionamida

Após a sua descoberta em 1956, etionamida era usada para tratamento de estirpes sensíveis, bem como a MDR-TB. No tratamento da tuberculose resistente, a substância é classificada como antibiótico com grupo tionamida. O tratamento da tuberculose multi- e extremamente resistente passa pelo uso de uma combinação de um regime de cinco agentes e foi aprovado para o uso em conjunto com as fluoroquinolonas.

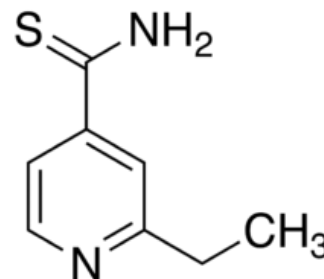


Figura 11 – Molécula de etionamida

Sendo um derivado, e por isso possuindo uma semelhança estrutural com isoniazida, percebe-se que o seu mecanismo de acção passe, igualmente, pela inibição da síntese de ácido micólico.

Etambutol

Etambutol é o agente anti-TB de primeira linha, inicialmente sintetizado em 1961. Foi introduzido no mesmo ano na experimentação animal. O composto na forma de dicloridrato inibe o crescimento de *M. tuberculosis* e *M. stegmatis* in vitro na concentração de 1-2mg/ml e é altamente eficaz no tratamento da doença. [10]

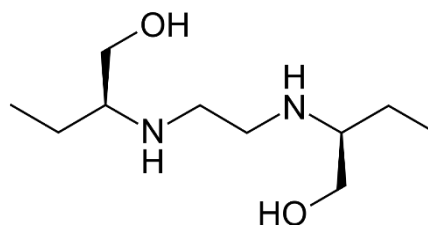


Figura 12 – Molécula de etambutol

O principal valor do etambutol como medicamento de primeira linha consiste na sua capacidade de acção contra a resistência bacteriana, matando estirpes resistentes a isoniazida e estreptomicina. [15]

Rifampicina

Isolada por Piero Sensi e Maria Teresa Timbal a partir de uma bactéria do solo, rifampicina é o agente quimioterapêutico mais recente. Descoberta em 1957, foi introduzida no tratamento anti-TB apenas em 1972, apresentando grande eficácia contra *M. tuberculosis*.

O modo de funcionamento da rifampicina baseia-se nas suas propriedades de ligação à RNA polimerase DNA-dependente, interferindo no processo de transcrição e assim, causando a morte da bactéria.

O seu uso alargado em infecções bacterianas, bem como na quimioterapia de curta duração, causou o aparecimento de resistência provinda de mutações espontâneas no locus *rpoB* que codifica para a subunidade beta da RNA polimerase. A mutação raramente confere resistência à rifampicina apenas, sendo frequente o aparecimento da resistência a outros antibióticos, como isoniazida.

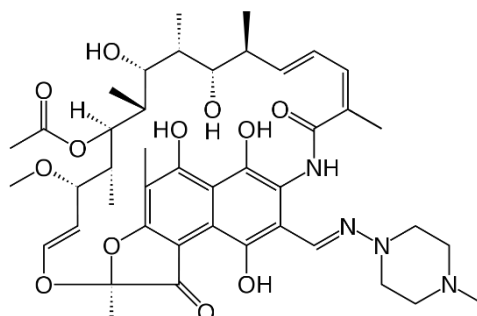


Figura 13 – Molécula de Rifampicina

Fluoroquinolonas

O uso de fluoroquinolonas como medicação de segunda linha, eficaz contra MDR-TB, tem aumentado nos últimos anos. Sendo derivados do ácido nalidíxico, as fluoroquinolonas funcionam através da inibição da topoisomerase II (DNA girase) e IV bacterianas, codificadas pelos genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*. Assim, mutações nos genes mencionados (normalmente nas posições 90 e 94 de *gyrA*, mas podendo ocorrer noutras posições) estão na origem das resistências bacterianas.

Fármacos Injectáveis

Capreomicina e viomicina

Pertencentes ao grupo dos tuberactinomicinas, capreomicina e viomicina são péptidos cíclicos com actividade forte contra *M. tuberculosis* por inibição do crescimento bacteriano através dos ribossomas bacterianos.

A resistência isolada à capreomicina normalmente resulta na resistência a outros agentes, como canamicina, no entanto, este tipo de resistência cruzada ainda não foi estudado. Sabe-se que as mutações no gene da subunidade 16S do rRNA, particularmente nas posições 1401, 1402, e 1484, é responsável pelo aparecimento da resistência à capreomicina.

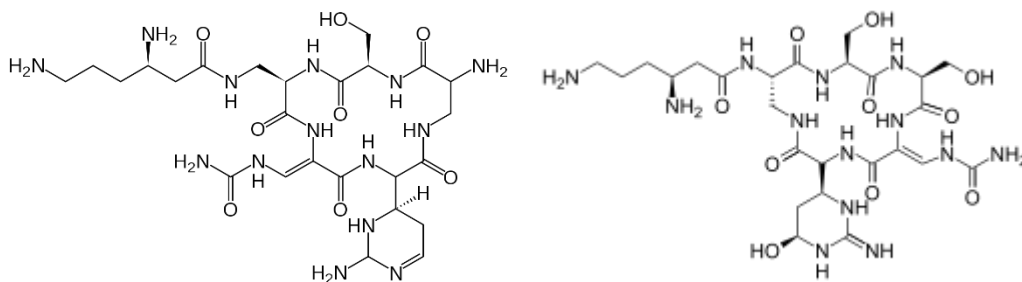


Figura 14 – Moléculas de capreomicina (à esquerda) e viomicina (à direita)

Canamicina

O isolamento de *Streptomyces kanamyceticus*, em 1957, conduziu ao isolamento de canamicina – um antibiótico aminoglicosídeo com propriedades antibióticas – que, mais tarde, entrou na experimentação como um medicamento contra a tuberculose. A resistência a canamicina foi reportada dez anos mais tarde, em 1967.

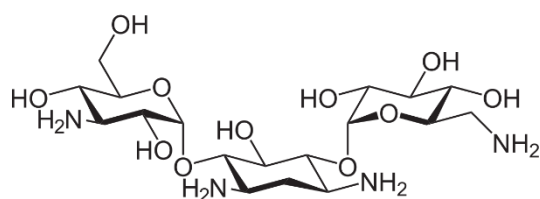


Figura 15 – Molécula de canamicina

A forma mais comum – Canamicina A – tem sido comercialmente produzida utilizada graças ao seu largo espectro de acção, especialmente, contra as infecções estafilocócicas e micobacterianas.

O seu mecanismo de acção passa por inibição da translocação aquando da síntese proteica, por interacção da substância com a subunidade 30S dos ribossomas proteicos.

Amicacina

Amicacina é um antibiótico aminoglicosídeo semi-sintético, nefrotóxico e ototóxico. Sendo um derivado da canamicina, interage igualmente com a subunidade 30S dos ribossomas por um mecanismo não totalmente conhecido, causando erros na leitura do mRNA e resultando na produção de péptidos não-funcionais ou tóxicos.

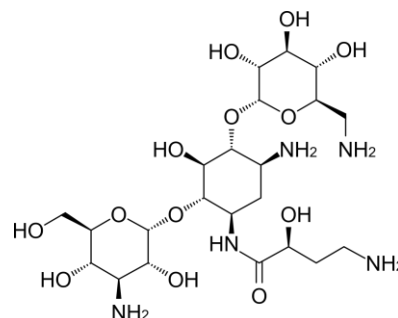


Figura 16 – Molécula de amicacina

5.2.1. Evolução dos esquemas terapêuticos

Nos últimos 50 anos, a terapia da tuberculose tem-se mantido tendo como base sempre os mesmos fármacos, sendo variável os esquemas em que estes são administrados. Procura-se atingir um melhor resultado, provocando a mínima quantidade possível de efeitos indesejáveis.

A descoberta da e a evidência científica da sua actividade eficaz contra o bacilo da tuberculose colocaram-na como antibiótico de eleição para tratar a doença. [15] O uso de terapia combinada começou com a associação de SM com PAS, como uma tentativa de diminuir a resistência associada à monoterapia por qualquer um deles, sendo as alterações posteriores feitas tendo este regime por base. [7]

O regime combinado de SM/PAS foi completado pela adição de isoniazida, cuja acção em monoterapia produzia resistências em 70% dos doentes após apenas três meses. [7] O tratamento era feito usando a terapia tripla INH/SM/PAS durante os primeiros 3-4 meses, passando a uma terapia de continuação usando apenas dois agentes, para diminuir a resistência associada. [23]

Num regime *standard* de INH/SM/PAS, a contagem de população bacteriana nos órgãos afectados diminuiu drasticamente aquando da introdução da PZA, sendo um fármaco esterilizante. [10] No entanto, a PZA demonstra esterilização activa apenas

durante a fase intensiva de tratamento. Aliando esse facto com a sua toxicidade superior, passou a ser suspensa a sua toma aquando da fase de manutenção.

Nos anos 60, após a descoberta de EMB, este era maioritariamente usado em casos de retratamento. [15] Trocando, no esquema de tratamento-base PAS por EMB, passou a haver, por um lado, uma melhor tolerância pelos doentes e, por outro, uma redução de tratamento para 18 meses. [10]

O próximo marco importante na terapia anti-TB consistiu na descoberta de rifampicina. A sua combinação com os agentes existentes resultou na cura de >95% dos casos em apenas 8-9 meses. Este passo, aliado à introdução de PZA no tratamento em conjunto com INH e RIF, estabeleceu uma duração de tratamento de 6 meses com uma taxa de sucesso de 95%, dando-se os efeitos mais benéficos nos primeiros dois meses. [14]

Experimentação ao vitro demonstrou uma boa capacidade esterilizante da rifampicina, com particular actividade nas bactérias a sair da latência. Assim, conjugaram-se as capacidades esterilizantes de RIF e PZA, introduzindo-as simultaneamente no regime de tratamento. [14]

As várias combinações de agentes serviam para atenuar a resistência associada à sua toma. No caso de estreptomicina, utilizada sob forma de injectável, procurou-se facilitar a administração da medicação através da preferência pelos medicamentos tomados oralmente (como rifampicina). Por outro lado, procurou-se encurtar o tempo de tratamento. Com efeito, uma combinação de INH/RIF/PZA em fase intensiva, com fase de continuação de INH/RIF demonstrou eficácia em apenas 6 meses de tratamento, estabelecendo a base para o regime moderno. [7]

5.2.2. Esquema terapêutico actual

O desenvolvimento de uma terapia tripla consistente de isoniazida, estreptomicina e ácido para-aminosalicílico, resultou numa cura prevista de 90-95% dos doentes, necessitando, no entanto, de tratamento contínuo ao longo de 24 meses para atingir esse objectivo. [14] Com efeito, esta duração de tratamento contribuiu para o aparecimento e crescimento de vários tipos de estirpes resistentes.

Actualmente, a demonstração da eficácia dos tratamentos químicos assenta em premissas de que:

- 1) Estreptomicina demonstrou eficácia no tratamento
- 2) A combinação de diferentes agentes previne o aparecimento de resistência
- 3) O tratamento em condições domiciliárias não aumenta o risco de contágio
- 4) A *compliance* dos doentes deverá ser garantida através de regimes intermitentes supervisionados
- 5) Um tratamento mais curto e eficaz é assegurado através da introdução de rifampicina e pirazinamida, apesar de a última ser apenas eficaz na fase intensiva

Supõe-se também que a população bacteriana é maior, logo, tem mais hipóteses de desenvolver estirpes resistentes, na fase inicial do tratamento. Assim, estabeleceu-se uma fase inicial intensiva, para prevenir o aparecimento de resistência, seguida de uma fase de manutenção, utilizando um menor número de fármacos, graças ao menor risco de emergência de estirpes resistentes. Regimes com uma fase intensiva de dois meses demonstraram uma taxa de recidiva menor que aqueles com apenas um mês de fase intensiva. [10]

DROGA	FORMULAÇÃO	DOSAGEM PARA USO DIÁRIO	DOSAGEM PARA USO 3 VEZES POR SEMANA
DROGAS EM COMBINAÇÃO DE DOSE FIXA			
isoniazida+rifampicina	comprimido	75 mg +150 mg 150 mg + 300 mg	150 mg + 150 mg
	comprimido ou pacote de grânulos ^b	30 mg + 60 mg	60 mg + 60 mg
isoniazida + etambutol	comprimido	150 mg + 400 mg	—
isoniazida + tiacetazona	comprimido	100 mg + 50 mg 300 mg + 150 mg	—
isoniazida + rifampicina + pirazinamida	comprimido	75mg + 150mg + 400mg	150mg + 150mg +500mg
	comprimido ou pacote de grânulos ^b	30mg + 60mg + 150mg	
isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol	comprimido	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	

Figura 17 – Formulações de medicamentos de primeira linha recomendadas pela OMS ⁹⁾

Foi estabelecida uma divisão entre os agentes mais usados, que fazem parte do regime habitualmente prescrito – os agentes de primeira linha ou agentes essenciais – e aqueles que são usados em caso de falha de terapêutica, com o aparecimento resistência – agentes de segunda linha. [20]

O esquema actual tem uma duração mínima de 6 meses, usando uma combinação de agentes de primeira linha – rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. O tratamento para a tuberculose susceptível, passa por 2 meses de tratamento combinado com RIF/INH/PZA/EMB – fase intensiva do tratamento – seguido de 4 meses de combinação RIF/INH – fase de manutenção. [2] Caso se verifique a presença de resistência, são associados agentes de segunda linha.

O tratamento da TB não-pulmonar segue o mesmo esquema, mas em doses menores. [10] A diferença reside no facto de os órgãos não contactarem directamente com o ar, sendo o número de populações bacterianas mais baixo.

Um estudo comprovou também que SM conseguiu curar cerca de 44% dos doentes com meningite tuberculosa, não provocando resistência associada devido à quantidade diminuída de populações bacterianas. Por outro lado, estimando a concentração de SM, INH e RIF nos tecidos demonstrou-se que estes agentes penetram nos tecidos lesionados, demonstrando actividade bacteriostática, evitando também o aparecimento de resistência. [10]

De momento encontram-se em estudo esquemas contendo levofloxacina, etionamida e PZA com uma dose dupla de RIF e INH durante sete dias,[21] que demonstram ser eficazes em diminuir a mortalidade de doentes co-infectados com VIH.

Bons resultados têm sido obtidos com um tratamento de 6 meses de INH/RIF, no caso de infecção da medula espinal. Em meningite tuberculosa, a barreira hematoencefálica impede a entrada de SM e EMB, pelo que um regime de INH/RIF/PZA deverá ser eficaz, excepto em populações resistentes a INH e RIF.

É também importante estudar mais a fundo o caso da TB latente, especialmente nos países desenvolvidos, onde a TB activa é controlada com relativa facilidade e o perigo reside em infecções latentes não identificadas. É estimado que cerca de um terço da população mundial esteja infectado por *M. tuberculosis*, sendo que apenas 5-10% acabam por desenvolver a doença na sua forma activa. [22]

Assim, comparando os riscos e benefícios do tratamento, os grupos susceptíveis de receber quimioterapia preventiva são indivíduos com infecção simultânea por HIV e crianças com menos de 5 anos que convivem com indivíduos doentes. [22] O tratamento da TB latente é normalmente feito com isoniazida durante 6 ou 9 meses, tendo o tratamento de 9 meses, em crianças, demonstrado quase 100% de eficácia. [1]

As opções existentes de tratamento passam por: [22]

- Isoniazida a 6 meses
- Isoniazida a 9 meses
- Isoniazida e rifapentina semanal a 3 meses
- Isoniazida com rifampicina a 3-4 meses
- Rifampicina a 3-4 meses

Tem disso estudada a possibilidade de um regime mais curto – 2 meses – com rifampicina e pirazinamida. No entanto, neste caso, o risco de hepatite aumenta cerca de três vezes. [1]

5.2.3. Tuberculose multirresistente

Tuberculose multirresistente é um termo que diz respeito à resistência que uma certa estirpe de *M. tuberculosis* apresenta a dois ou mais fármacos utilizados no tratamento. O passo inicial é o desenvolvimento de uma monorresistência, normalmente ocorrendo graças a uma mutação espontânea na sequência genética do bacilo. Posteriormente, poderá ocorrer uma sobreposição genética com outra estirpe resistente a um fármaco diferente ou simplesmente outra mutação espontânea. A estirpe resistente demonstra, por norma, uma taxa de multiplicação diminuída, considerando-se menos virulenta.

O doente poderá ser alvo de MDR-TB caso alguma das estirpes tenha adquirido a resistência durante o tratamento, caso já tenham sido infectados com um tipo resistente a um certo fármaco, ou caso já tenham recebido tratamento anterior, reinfectados com uma estirpe resistente.

Em 2006, era estimado que a tuberculose multirresistente (em inglês, *Multidrug-Resistant Tuberculosis* – MDR-TB) constituía cerca de 1,6% de novos casos de TB registados, chegando aos 11,7% em casos já previamente tratados. Do meio milhão de novos casos mundiais de MDR-TB, 50% deram-se na China e Índia. [23]

Já o termo de resistência extrema apareceu, pela primeira vez, no ano de 2006, no relatório publicado pela OMS. XDR-MD (do inglês, *extremely-drug-resistant*

tuberculosis) consiste numa resistência a qualquer fluoroquinolona, bem como a qualquer um dos seguintes fármacos injectáveis: capreomicina, canamicina e ampicacina. [4]

A monoterapia, hoje em dia, é bastante rara. [23] Em caso de doença diagnosticada, utilizam-se regimes de três ou quatro agentes. Por um lado, tal aumenta a eficácia de cada um deles e, por outro, diminui a probabilidade de sobrevivência de estirpes que possam já ser resistentes a algum dos antibióticos usados. Os testes de susceptibilidade tornam-se indispensáveis na altura da escolha de medicamento para evitar a associação de fármacos aos quais a estirpe já não é sensível. Mesmo assim, a terapia combinada não previne a 100% o aparecimento de resistências associadas, especialmente no caso de irregularidades de tratamento.

DROGA DE RESERVA (ABREVIATURA)	MECANISMO DE ACÇÃO	DOSE DIÁRIA RECOMENDADA ^a		
		MÉDIA (mg/kg)	MÍNIMA (mg/kg)	MÁXIMA (mg/kg)
Amicacina (Am)	Bactericida	15	750	1000
Capreomicina (Cm)	Bactericida	15	750	1000
Ciprofloxacina (Cx)	Bactericida	10-20	1000	1500
Etionamida (Et)	Bactericida	10-20	500	750
Kanamicina (Km)	Bactericida	15	750	1000
Ofloxacina (O)	Bactericida	7,5-15	600	800
Ácido p-aminosalicílico (PAS)	Bacteriostático	150	8g	12 g

Figura 18 – Fármacos de segunda linha de tratamento segundo a OMS ^{g)}

O tratamento da MDR e XDR-TB tem-se mostrado difícil, com esquemas complicados, de duração variada, usando fármacos com baixa toxicidade relativa, durante muito tempo. Rifampicina demonstrou eficácia nos casos de resistência à isoniazida, mas é comprometido aquando da resistência simultânea a RIF e INH.[23] As fluoroquinolonas demonstram esperança no tratamento de MDR-TB, se usada de forma correcta, em associação com outros medicamentos de segunda linha.

Doentes já tratados com fármacos de segunda linha necessitam de uma abordagem mais trabalhada. É também importante saber o tipo de resistência adquirida a fim de determinar o regime apropriado, utilizando testes como Xpert MTB/RIF ou LPA.

Tem-se criado esperança em introduzir regimes intensivos, com pelo menos 6 fármacos na fase intensiva e quatro na fase de continuação

5.2.4. Regimes intermitentes e DOT

Em 1956 foi estabelecido na Índia o Centro de Quimioterapia da Tuberculose (CQT), com o objectivo de averiguar se o tratamento em casa melhora os resultados da quimioterapia.[10] Os resultados foram positivos, demonstrando que os familiares dos

doentes tratados em casa não apresentam um maior risco de contágio face aos familiares dos doentes tratados em meio hospitalar. Para além do mais, estima-se que a permanência num meio fechado, sem arejamento e em contacto próximo de outros doentes poderá dificultar o tratamento.

Foi também no CQT que se deu o primeiro desenvolvimento de regimes intermitentes, iniciando com regimes de SM/INH uma ou duas vezes por semana, procedendo-se, de seguida, ao ajuste da dose e fármacos usados. Estudos posteriores demonstraram que qualquer um dos fármacos de primeira linha actualmente usados poderá ser utilizado tanto em administração diária, como trissemanal, apresentando a mesma eficácia. [20]

Apesar do actual sucesso na sua redução temporal, este apenas é eficaz caso não haja o abandono ou *non-compliance*. Visando o aumento da taxa de tratamento realizado correctamente, foi instituída uma terapia intermitente, acompanhada pelo conceito de directamente observada (DOT, em inglês, *Directly Observed Therapy*).

A aplicação de DOT, na qual a administração dos medicamentos é directamente supervisionada por um profissional de saúde, é tremendamente importante para uma terapia eficaz. As *guidelines* actuais incluem DOT como uma das recomendações para o sucesso do tratamento e diminuição de risco de desenvolver resistência, bem como uma diminuição da reincidência. [5]

A DOT possibilitou um regime de 6 meses de tratamento com administração da combinação terapêutica três vezes por semana, tendo a mesma eficácia que a toma diária. [14] Assumindo que uma DOT constante ao longo do tratamento inteiro não será facilmente realizável, a OMS instituiu o conceito de *directly observed therapy short-course* (DOTS), contendo cinco elementos-chave:

- 1) Compromisso ao tratamento eficaz
- 2) Garantia de fornecimento da quantidade suficiente de medicamentos
- 3) Diagnóstico através da análise de expectoração
- 4) Análise coorte de todos os doentes iniciados no tratamento
- 5) Tratamento observado directamente, especialmente nos primeiros dois meses

A microscopia constitui um ponto fraco do diagnóstico e da aplicação de DOTS pela sua diminuída sensibilidade e incapacidade de detectar resistência. No modelo, a resistência é inferida apenas após falência de tratamento, tipicamente após os seis meses. Assim, torna-se difícil controlar a proliferação microbiana pulmonar e a transmissão de estirpes resistentes, com possível aparecimento de resistências múltiplas.

5.2.5. Co-infecção com HIV

O vírus da imunodeficiência humana tem sido causa de grande aumento da epidemia da tuberculose, especialmente em alguns países africanos, América Latina, Índia e Rússia. Apesar de o sucesso documentado da terapia aparentar ser semelhante, quer em pessoas co-infectadas, quer apenas em doentes com TB, os doentes portadores de HIV apresentam mais recidivas. Para mais, a terapia com RIF não é compatível com anti-retrovirais, devido à indução do citocromo P450 hepático, o que complica seriamente as opções de tratamento. Análogos de RIF, como rifapentina e rifabutina, estão a ser estudadas para o efeito, não apresentando a mesma problemática.[14]

A duração de tratamento também está em estudo. Estudos indicam que um tratamento mais longo poderia ser benéfico para os doentes com infecção cumulativa por HIV.[21]

Existe também interesse na área de desenvolvimento de agentes imunomoduladores para o controlo da doença activa. Este está baseado na premissa de que a estratégia patogénica de *M. tuberculosis* passa por “aproveitar” lacunas no sistema imunitário humano. À medida que a doença progride, existe uma troca de resposta de Th₁ por Th₂, que é menos eficaz e mais prejudicial. [14] Estudos de vacinas de *M. vaccae* estão a ser realizados, porém sem dar resultados precisos ou uniformes.

Outros agentes estudados incluem interferões, interleucinas, factores de estimulação de granulócito-macrófagos, entre outros.

5.3. Compostos Presentemente Estudados

5.3.1. Compostos recentemente aprovados pela FDA

Delamanida

O novo dihidro-nitroimidazole de nome delamanida (composto OPC-67683) é um composto recentemente aprovado, com forte actividade na MDR-TB. Foi incluída no tratamento da tuberculose em

Abril de 2014, mas o acesso ao medicamento em países de maior necessidade continua a ser condicionado.[4]

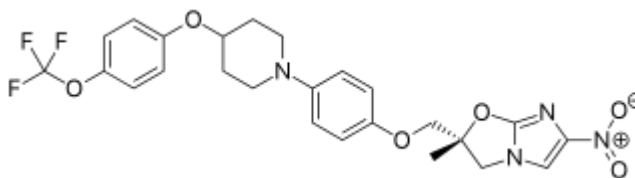


Figura 19 – Molécula de delamanida

Delamanida é um inibidor de biossíntese de ácido micólico, desprovido de mutagenicidade, com uma concentração mínima inibitória baixa, na ordem de 0,006-0,024 µg/ml. De entre os metabolitos primários produzidos pelo fármaco encontra-se o ácido nítrico, responsável pela sua actividade bactericida. [15]

Os doentes co-infectados com HIV poderão ser igualmente tratados por este agente, graças à sua semi-vida de longa duração dada a metabolização baixa por enzimas CYP. Ocorre uma interacção sinérgica com RIF ou EMB in vitro, não apresentando actividade antagonista em relação aos fármacos de primeira linha.

A administração combinada de delamanida com RIF e PAS durante dois meses, seguida de administração conjunta de delamanida com RIF provoca uma eliminação bacteriana completa em modelos de ratinhos. A possível resistência poderá ocorrer devido à mutação do gene Rv3547, dado o metabolismo da bactéria ser essencial à sua actividade. [4]

Bedaquilina

O composto TMC207, conhecido como bedaquilina, aparenta ser um dos compostos mais potentes na sua actividade contra *M. tuberculosis*, apresentando um mecanismo de acção único. [4] Até ao momento, não foi observada resistência cruzada com os agentes de primeira linha, pelo que o composto passa a ser muito eficaz nos casos de resistência aos mesmos.

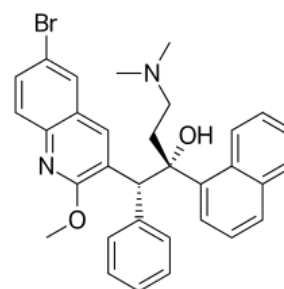


Figura 20 – Molécula de bedaquilina

O seu metabolismo dá-se pela acção de CYP3A4, sendo que, quando administrado concomitantemente com RIF, o composto apresenta uma diminuição da actividade, tornando o fármaco incompatível com anti-retrovirais.

O potencial da bedaquilina assenta na inibição da ATP sintase.[15] Quando administrado em conjunto com PZA, observa-se uma erradicação completa das culturas bacterianas em apenas dois meses, aparentando um efeito sinérgico entre as duas. No entanto, o principal problema apresentado consiste no prolongamento do intervalo QT e mortes inexplicadas, pelo que a molécula continua em estudo constante.

Na origem da resistência à bedaquilina está a mutação do gene *atpE*, que codifica para a parte C da subunidade F0 da ATP sintase, diminuindo a ligação da molécula ao seu alvo. Esta mutação poderá não ser a única, dada a existência de apenas 15 das 53n mutantes resistentes estudados apresentarem a mutação no referido gene.[4]

5.4. Perspectivas Futuras

Conceitualmente, a diminuição da duração do tratamento aliado à diminuição de resistência poder-se-á alcançar ou através do aumento da actividade bactericida, ou do efeito esterilizador – morte de bactérias latentes ou em estado de baixo metabolismo, para prevenir recidivas.

As novas moléculas recentemente aprovadas (delamanida e bedaquilina) demonstram resultados promissores, com mais duas moléculas em estudo, tendo já avançado da Fase III no último ano.

O uso de oxazolidionas, como linezolida, está igualmente em estudo. O principal entrave consiste na sua toxicidade e um grande peso económico, sendo o seu uso reservado apenas a doentes em estado severo, com um grau de resistência muito elevado (superior a 7 fármacos) [23].

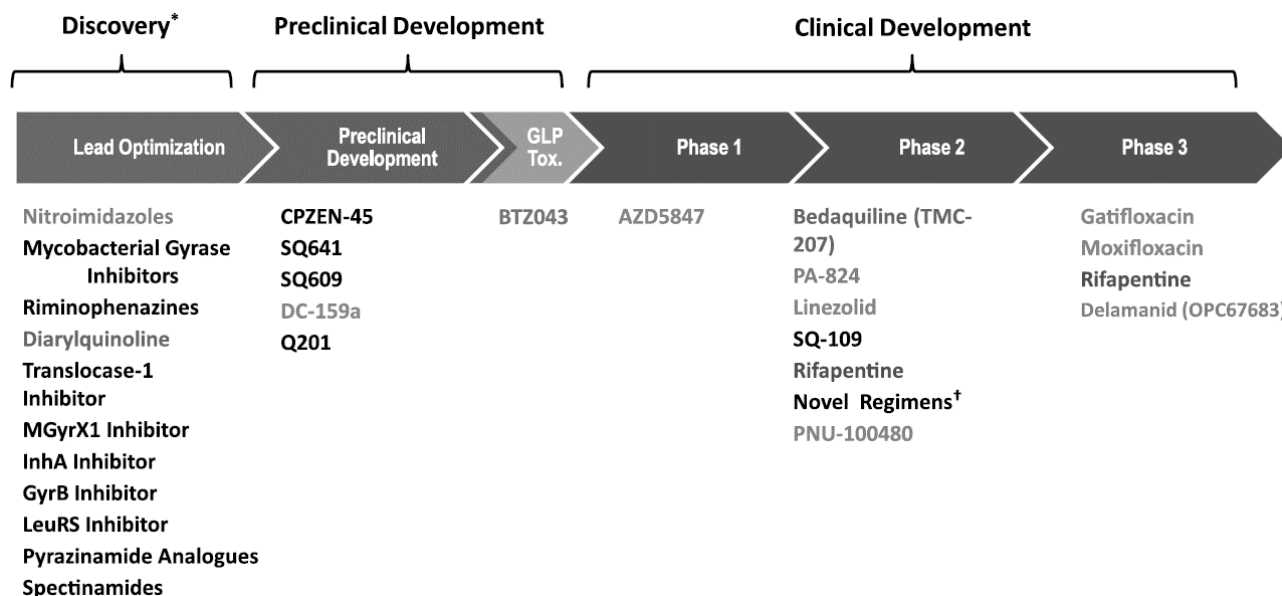


Figura 21 – Fármacos actualmente em fase de estudo ^{h)}

Vários compostos se encontram em diferentes fases de estudo clínico, incluindo anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's), análogos de rifampicina e novas moléculas como gatifloxacina e mofloxacina. Outra opção que mostra esperança é o

composto PNU10048, apresentando uma MIC entre 0,03 e 0,05mg/ml.[24] Os planos para o seu desenvolvimento ainda não são totalmente conhecidos.

De entre outros compostos que mostram actividade potencial contra os bacilos latentes encontram-se análogos de metronidazole e inibidores de isocitrato liase.[15] Nitroimidazo-piranos têm demonstrado actividade contra *M. tuberculosis* latentes.

5.4.1. Compostos em ensaios clínicos

AINE's

Um sintoma característico da TB é a activação dos fagócitos com o desenvolvimento de granulomas e sua posterior liquefacção, formando os assim chamados tubérculos. Assim, o uso de anti-inflamatórios não-esteróides e a sua influência no tratamento da infecção têm sido estudados nos últimos anos.[25]

Considera-se que os AINE's são capazes de diminuir a produção de prostaglandinas, cuja acção é a inibição da fagocitose, com o consequente aumento da capacidade fagocitária nas fases avançadas da infecção. A diminuição de produção de PG nos leucócitos polimorfonucleares permite uma correcta formação e manutenção e granulomas, reduzindo o excesso de lesões aos tecidos circundantes e impedindo a liquefacção dos granulomas. Dessa maneira, a recuperação dos doentes em fases avançadas da doença é acelerada.

Por outro lado, os doentes em estado avançado de tuberculose poderão desenvolver um risco aumentado de trombose devido à hipercoagulação sanguínea. Nestes doentes, aspirina em baixas doses tem efeito protector, impedindo o desenvolvimento de um choque isquémico.[25]

Os anti-inflamatórios poderão ser uma boa terapia co-adjuvante na terapia antibiótica, aumentando a sua eficácia e diminuindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Assim, as interacções de terapia antimicrobiana e vários AINE's necessita de mais estudos, a fim de averiguar a sua introdução na terapia anti-TB.

Análogos de rifampicina

Uma das opções de tratamento futuro passará por substituir a rifampicina por um análogo de maior semi-vida. Actualmente, existem duas hipóteses: rifabutina e rifapentina. [14] No entanto, a sua farmacocinética e distribuição são significativamente diferentes, podendo provocar efeitos tóxicos em concentrações que seriam suficientes para justificar a sua substituição. Está em estudo a administração de rifapentina administrada 5 vezes por semana, sem, no entanto, mostrar melhorias significativas comparando com o uso de RIF. Já o uso de rifapentina em doses de 10 mg/kg, 15 mg/kg ou 20 mg/kg integrados no regime com INH, EMB e PZA, demonstram bons resultados aliados a uma boa segurança de uso.[21]

Quanto ao intervalo entre as tomas, está actualmente em estudo a alteração da frequência de toma e os seus efeitos no sucesso da terapêutica. [5] Rifapentina, em modo de duas tomas semanais, poderia manter a taxa de sucesso e diminuir a duração do tratamento. Outra opção possível será rifalazil, outro análogo de RIF. Está actualmente em fase de estudo, encontrando-se, no entanto, longe de experimentação em humanos. [14]

Gatifloxacin e moxifloxacin

Presentemente na fase III de ensaios clínicos, as fluoroquinolonas gatifloxacin e moxifloxacin apresentam-se como um tratamento eficaz contra as infecções do tracto respiratório, com expectativas de redução de tratamento como resultado da sua integração na terapêutica.

Moxifloxacin – uma 8-metoxiquinolona – apresenta uma boa segurança, aliada a um espectro de acção largo, incluindo eficácia contra a tuberculose adquirida na comunidade.[14] Constitui uma importante opção de tratamento para os doentes intolerantes a agentes de primeira linha.

Estudos sugerem que moxifloxacin poderá ser particularmente activa, tolerável e segura a longo prazo. A adição de gatifloxacin ou moxifloxacin poderá induzir a conversão cultural de *M. tuberculosis* na fase inicial. [21] Isso torna possível um encurtamento do tempo da terapêutica ou maior espaçamento entre as tomas, aliado a uma maior eficácia da mesma. De momento, existe evidência de que um tratamento de 6 meses com moxifloxacin e rifapentina administradas semanalmente não é inferior ao regime actualmente usado.[21] Contudo, o seu perfil de segurança, bem como o de gatifloxacin, ainda não está totalmente estabelecido, desconhecendo-se reacções inesperadas que possam ocorrer.

Linezolid

Pertencente à nova classe de antimicrobianos, oxazolidinonas, linezolid entrou em estudo no ano de 2000 para tratamento de infecções bacterianas. Os seus ensaios *in vitro* demonstraram uma MIC₉₀ de 0,5-2,0mg/L.[15]

Em 2003 surgiu o primeiro relato de interacção com o organismo humano. Sendo um inibidor de síntese proteica, linezolid interage com o domínio V da porção 23S do RNA situada na subunidade ribossomal 50S. A sua toxicidade determina o impedimento do seu uso a longo termo, sendo passiva de causar neuropatia (incluindo neurite óptica) e mielosupressão, entre outros, com uma percentagem de indivíduos que desenvolvem reacções adversas entre os 40% e os 90%.

5.4.2. Futuro da prevenção

Para além de desenvolvimentos no campo da quimioterapia, têm existido tentativas de facilitar e tornar mais eficaz o diagnóstico e prevenção da doença. Assim, e tomando em conta o recente *mapping* do genoma de *M. tuberculosis*[1], torna-se possível estabelecer uma abordagem baseada em genética para a vacinação ou té mesmo tratamento de certas partes do genoma do bacilo.

O interesse em relação ao desenvolvimento de uma prevenção eficaz tem aumentado ao longo dos últimos anos, com 13 candidatos a vacinas em estudo, actualmente.[2]

6. CONCLUSÃO

Consegue-se concluir, acerca da revisão baseada na literatura, que o tratamento actual da terapêutica da tuberculose se têm mantido relativamente estável desde os anos 1950. Devido ao tratamento, têm-se observado cada vez mais casos de resistência de grau variado, a qual tem sido estudada extensivamente, de maneira a desenvolver novas moléculas que consigam ultrapassar os problemas já catalogados.

Os novos medicamentos em estudo e recentemente aprovados oferecem um reforço adicional na luta contra *M. tuberculosis* e uma esperança nova para o tratamento de problemas de resistência. Estão a ser analisadas várias hipóteses de maneira a reduzir o tempo e aumentar a eficácia de tratamento.

O problema que tem ganhado cada vez mais peso é a resistência associada, em especial, aos antibióticos mais amplamente utilizados. Espera-se que essa dificuldade consiga ser ultrapassada através da introdução de novos fármacos e renovação de esquemas de tratamento.

Não podemos também esquecer a importância da prevenção. Conforme mencionado, o plano de vacinação actual é sobretudo eficaz em crianças. Torna-se, assim, imperativo atentar no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e desenvolvimento de novas vacinas, de maneira a englobar mais população e facilitar a luta anti-TB.

7. REFERÊNCIAS

1. Smith, K. C., et al. "A Review of Tuberculosis: Reflections on the Past, Present and Future of a Global Epidemic Disease." *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 1, no. 3, 2003, pp. 483–91.
2. World Health Organization. "Global Tuberculosis Report 2016." CDC, 2016, ISBN: 978 92 4 156539 4.
3. Manchester, K. "Tuberculosis and Leprosy in Antiquity: An Interpretation." *Medical History*, vol. 28, no. 2, 1984, pp. 162–73, doi:10.1017/S0025727300035705.
4. Vasava, Mahesh S., et al. "Drug Development against Tuberculosis: Past, Present and Future." *Indian Journal of Tuberculosis*, vol. 64, no. 4, 2017, pp. 252–75, doi:10.1016/j.ijtb.2017.03.002.
5. World Health Organization. "Treatment of Tuberculosis: Guidelines." 4th Edition, 2010, p. 160, ISBN 978 92 4 154783 3.
6. Public Health England. "World Health Organization (WHO) Estimates of Tuberculosis Incidence by Country, 2014". 2014, pp. 1–6.
7. Kerantzas CA, Jacobs WR, Jr. "Origins of Combination Therapy for Tuberculosis : Lessons for Future Antimicrobial Development and." *mBio*, vol. 8, no. 2, 2017, pp. 1–10, doi:10.1128/mBio.01586-16.
8. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
9. Rée, Hugo. "Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes (2nd Edition)." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 93, no. 1, 1999, p. 72, doi:10.1016/S0035-9203(99)90185-2.
10. Mitchison, Denis A. "The Diagnosis and Therapy of Tuberculosis during the Past 100 Years." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 171, no. 7, 2005, pp. 699–706, doi:10.1164/rccm.200411-1603OE.
11. Daniel, Thomas M. "The History of Tuberculosis." *Respiratory Medicine*, vol. 100, no. 11, 2006, pp. 1862–70, doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006.

12. Hart, P.D'Arcy. "Chemotherapy of Tuberculosis—Part I." *British Medical Journal*, vol. 2, no. 4482, 1946, pp. 805–10, doi:10.1136/bmj.2.4482.805.
13. Barberis, I., et al. "The History of Tuberculosis: From the First Historical Records to the Isolation of Koch's Bacillus." *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, vol. 58, no. 1, 2017, pp. E9–12.
14. Iseman, M. D. "Tuberculosis Therapy: Past, Present and Future." *European Respiratory Journal*, vol. 20, no. Supplement 36, 2002, p. 87S–94s, doi:10.1183/09031936.02.00309102.
15. Murray, John F., et al. "Treatment of Tuberculosis: A Historical Perspective." *Annals of the American Thoracic Society*, vol. 12, no. 12, 2015, pp. 1749–59, doi:10.1513/AnnalsATS.201509-632PS.
16. DEVITT, WILLIAM. "Indications for Pneumothorax." *Diseases of the Chest*, vol. 2, no. 4, The American College of Chest Physicians, 1936, pp. 8–26, doi:10.1378/chest.2.4.8.
17. Prince, Ana Enedi. *Resumo* : 2017, pp. 57–74.
18. McCullough, Patrick J., and Douglas S. Lehrer. "Vitamin D, Cod Liver Oil, Sunshine, and Phototherapy: Safe, Effective and Forgotten Tools for Treating and Curing Tuberculosis Infections - A Comprehensive Review." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Elsevier Ltd, 2017, doi:10.1016/j.jsbmb.2017.07.027.
19. Villamor, Eduardo, and Wafaie W. Fawzi. "Effects of Vitamin A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes Effects of Vitamin A Supplementation on Immune Responses and Correlation with Clinical Outcomes." *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 18, no. 3, 2005, pp. 446–64, doi:10.1128/CMR.18.3.446.
20. OMS. "Tratamento Da Tuberculose: Linhas Orientadoras Para Programas Nacionais." *Direção Geral Da Saúde*, 2006.
21. Chang, K. C., et al. "Clinical Research in the Treatment of Tuberculosis: Current Status and Future Prospects." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, vol. 19, no. 12, 2015, pp. 1417–27, doi:10.5588/ijtld.15.0216.
22. WHO. "Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection." [Http://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/136471/1/9789241548908_Eng.Pdf?Ua=1&Ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_Eng.Pdf?Ua=1&Ua=1), 2015, p. 38, doi:WHO/HTM/TB/2015.01.
23. CHIANG, Chen-Yuan, et al. "Drug-Resistant Tuberculosis: Past, Present, Future." *Respirology*, vol. 15, no. 3, 2010, pp. 413–32, doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01738.x.
24. Lienhardt, Christian, et al. "New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future." *Journal of Infectious Diseases*, vol. 205, no. SUPPL. 2, 2012, pp. 241–49, doi:10.1093/infdis/jis034.
25. Kroesen, Vera M., et al. "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as Host-Directed Therapy for Tuberculosis: A Systematic Review." *Frontiers in Immunology*, vol. 8, no. JUN, 2017, pp. 1–9, doi:10.3389/fimmu.2017.00772.